

MACROSSOMIA E HABILIDADES NEUROPSICOLINGÜÍSTICAS*

¹Psicóloga, Prof^a Dr^a. do Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia da USP- Bauru. Mestre em Ciências, área de concentração Distúrbios da Comunicação Humana pelo Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC)-USP-Bauru e doutora em Ciências Biológicas, área de concentração em Genética Clínica pela UNESP- Botucatu.

²Fonoaudióloga, Prof^a Dr^a. do Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia da USP- Bauru. Mestre em Ciências, área de concentração em Distúrbios da Comunicação Humana pela Pontifícia Universidade Católica -São Paulo e doutora em Ciências Biológicas, área de concentração em Genética pela UNESP- Botucatu..

³Fonoaudióloga, Prof^a Dr^a do Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Filosofia e Ciências da UNESP-Marília. Livre Docente em Ciências na área de concentração em Distúrbios da Comunicação Humana pela UNIFESP-SP.

⁴Danilo Moretti-Ferreira é biólogo, Prof^a Dr^a do Departamento de Genética do Instituto de Biociências da UNESP-Botucatu. Mestre e Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade de São Paulo.

⁵Antonio Richieri-Costa é médico neurologista, geneticista, Livre Docente e chefe do Setor de Genética Clínica do HRAC-USP- Bauru.

Recebido em: 12/02/2007

Aceito em: 10/10/2007

Dagma Venturini Marques Abramides¹

Luciana de Paula Maximino DeVitto²

Célia Maria Giacheti³

Danilo Moretti-Ferreira⁴

Antonio Richieri-Costa⁵

ABRAMIDES, Dagma Venturini Marques, et al. Macrossomia e habilidades neuropsicolingüísticas. *Salusvita*, Bauru, v. 27, n. 2, p. 147-166, 2008.

RESUMO

Objetivo: Caracterizar o desempenho nos aspectos cognitivo, perceptivo-motor, comportamental e lingüístico de nove indivíduos, sete do gênero feminino e dois do gênero masculino, com sinais clínicos da síndrome de Sotos (SS) e faixa etária entre seis a dezoito anos.

Métodos: A avaliação foi realizada por meio da escala Wechsler de inteligência, do teste viso-motor Bender, de um protocolo para avaliação de comportamento e avaliação fonoaudiológica.

Resultados: Os resultados mostraram QI execução mais comprometido em cinco casos e QI verbal em quatro, pela ausência ou ininteligibilidade de fala; acometimento das praxias viso-motoras e viso-construtivas, da organização viso-espacial no plano gráfico, dos processos atencionais e alterações de linguagem nos aspectos sintático, semântico, fonológico e pragmático, memória auditiva e visual.

Conclusão: Importantes alterações neuropsicológicas podem fazer parte do fenótipo da SS e, desta forma, a divulgação dos achados desta síndrome pode contribuir para entender as dificuldades encontradas em indivíduos com crescimento excessivo diagnosticadas com esta condição.

Palavras-chave: Macrossomia. Síndrome de Sotos. Habilidades neuropsicolingüísticas. Comportamento.

* Financiamento: Projeto Regular FAPESP processo n° 02/0706-6

ABSTRACT

Objective: *Characterize the intellectual, perceptive-motor, language/learning performance and behavior of nine subjects, six female and two male, with Sotos syndrome at six-eighteen years old.*

Methods: *Data collection included Wechsler Intelligence Scale, Bender test, behavior protocol and speech/language assessment.*

Results: *Results showed the non-verbal IQ was the most compromising among the five, and in four of the cases, it was not possible to obtain a verbal IQ due to the absence or unintelligibility of speech, deficits relative to the visual-motor, visual-constructive, visual-space organization on the graphic plane attention process, language (syntactical, semantic, phonologic, and pragmatic aspects), visual memory and hearing praxes.*

Conclusions: *Important neuropsychological alterations can be part of SS phenotype and, in such a way the spreading of the findings of this syndrome can contribute to understand the difficulties found in patients with overgrowth syndrome.*

Key-words: *Macrosomic syndromes. Sotos' syndrome. Neuropsycholinguistics abilities. Behavior.*

INTRODUÇÃO

A macrosomia é conceituada tradicionalmente como desvio positivo dos padrões de crescimento normal muitas vezes acompanhada de volume corpóreo elevado, verificado por meio de valores excessivos de peso, que pode ser uma variante normal determinada poligeneticamente. Nas macrosomias patológicas, o excesso de crescimento é, usualmente, de instalação pré-natal, e do tipo primário. O excesso de crescimento pós-natal é geralmente do tipo secundário e envolve fator mediado, como por exemplo, a produção hormonal. O excesso de crescimento pré-natal do tipo secundário é raro em termos numéricos, sendo a macrosomia diabética um exemplo clássico (MORETTI-FERREIRA, 1995).

Na área da Obstetrícia e Pediatria, maior atenção tem sido direcionada para o retardo do crescimento pré e pós-natal e às síndromes associadas. Os fatores genéticos, as mutações e as deleções que repercutem no crescimento de maneira negativa, são muito mais comuns na promoção das macrosomias, as quais, portanto, possuem incidência populacional bem mais baixa que as síndromes genéticas com deficiência de crescimento (LUBCHENCO, 1984). Entretanto, a mortalidade e morbidez dos recém-nascidos aumentam em ambos os grupos sendo, portanto, o peso uma variável relevante a ser observada nestes grupos. (VEIGAS; MORAES, 1996).

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p. 147-
166, 2008.

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p. 147-
166, 2008.

Algumas síndromes macrossômicas (SM) foram descritas nas últimas décadas e outras ainda permanecem indefinidas. Estas síndromes como grupo, apresentam expressividade variável, onde a macrossomia geralmente está presente ao nascimento e persiste na vida pós-natal; o peso tem se mostrado tão importante quanto a estatura; muitas apresentam-se associadas à anomalias físicas; a deficiência mental é uma característica freqüentemente descrita, e algumas estão associadas a neoplasias (COHEN, 1981; 1982; 1989; MORRETI-FERREIRA, 1988; COHEN et al., 2002).

Dentre as síndromes macrossômicas que tiveram suas características biológicas identificadas até a atualidade destacamos a Síndrome de Sotos (SS), a Síndrome de Weaver (SW), a Síndrome de Beckwith-Wiedeman (SBW) e a Síndrome de Proteus (SP), a Síndrome de Bannayan-Rilley-Rulvacaba (SBRR), como mostra a tabela 1.

Tabela 1: Tipo de herança, lócus, gene e incidência das Síndromes Macrossômicas

SM	Herança	Locus	Gene	Incidência
SS	Autossômica dominante e casos isolados	5q35	NSD1 mutação	1:10.000 nascimentos
SW	Casos isolados	5q35	NSD1 mutação	Rara na população
SBW	Autossômica dominante	11p15.5	1C	1:13.700 nascimentos
SP	Casos isolados	deleção/duplicação 10q23.3	PTEN mutação	Rara na população
SBRR		20% dos casos 10q23.3	PTEN mutação	

A Síndrome de Sotos (SS), alteração genética inicialmente denominada de gigantismo cerebral, foi descrita por Sotos et al. (1964). Estudos recentes (KUROTAKI et al., 2002; DOUGLAS et al., 2003), demonstraram o envolvimento do gene NSD1 (nuclear receptor SET-domain-containing protein) na etiologia da SS que se expressa no tecido cerebral fetal e adulto, nos rins, músculos esqueléticos, baço, timo e pulmões. Supõe-se que o seu papel na patogênese da SS seja como um co-repressor de genes que promovem o crescimento (HUANG et al., 1998). O fenótipo abrange sinais de macrossomia, macrocefalia, fâcies peculiar, idade óssea avançada, hipotonia, atraso neuropsicomotor e, até mesmo, neoplasias (MORETTI-FERREIRA, 1995; COHEN, 1998, 2002) e engloba problemas de linguagem no processamento verbal, deficiência mental, ansiedade e hiperatividade (RUGGIERI; ARBERAS, 2003). Devido à grande variabilidade na expressão clínica, programas personalizados de reabilitação para indivíduos com esta condição têm sido enfatizados (BATTAGLIA, 2003).

Nas primeiras descrições da SS, os distúrbios de aprendizagem foram referidos como sendo um achado comum. Investigações recentes mostraram que os escores de quociente intelectual poderiam

estar dentro da faixa média, coexistindo com padrão desigual de habilidades cognitivas e desempenho escolar (BLOOM et al., 1993).

Características de linguagem e da fala foram descritas em 16 crianças com diagnóstico SS englobando distúrbio de linguagem, particularmente na modalidade expressiva, distúrbio na produção de sons da fala e de voz, disfluência e padrão do comportamento interativo pragmático (BALL et al., 2005).

A Síndrome de Weaver (SW) foi descrita em 1974 por Weaver et al., em dois meninos não aparentados, que apresentavam crescimento e maturação óssea acelerados, aparência craniofacial incomum, choro rouco de tom grave e hipertonia. A aceleração do crescimento tem origem pré-natal. Ao nascimento o peso e estatura estão acima da média esperada e, o crescimento excessivo continua na maioria dos pacientes, evidenciando curva estatural paralela e superior ao percentil 97 da curva normal de crescimento, e o ganho ponderal que permanece acima do percentil 75 da curva normal. Esta condição foi atribuída ao apetite excessivo descrito pelos pacientes (GEMME et al., 1980). Quando comparados, os dados de peso, perímetro cefálico e altura, o perímetro cefálico é o mais acelerado em termos de crescimento (MAJEWSKI et al., 1981; MEINECKE et al., 1983).

As características craniofaciais da SW englobam macrocefalia, occipital achatado, fronte larga e alta, hipertelorismo ocular, filtro nasal longo, micrognatismo, orelhas grandes e inclinação antimongolóide das fendas palpebrais, extremidades grandes, apresentando, geralmente, polpas digitais salientes, camptodactilia, clinodactilia, polegar alargado e pé torto (COHEN, 1989; OPTIZ et al., 1998). A hipertonia também é citada, seguindo-se a hipotonia (COHEN, 2003). O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor foi relatado por alguns estudos (MORRETI-FERREIRA, 1995; COHEN, 2002). Este atraso pode ser expresso em nível verbal e motor com QI dentro da média à deficiente (COHEN, 2003).

A alteração cognitiva e o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor podem diretamente com outros fatores interferentes (como ambiente), determinar possíveis alterações no desenvolvimento da linguagem, que não estão descritos na literatura consultada.

A Síndrome de Beckwith-Wiedeman (SBW) é uma síndrome macrossômica presente ao nascimento, com aumento de massa muscular e visceromegalia. A tríade de sinais dismórficos que caracterizam a SBW, são onfalocele, macroglossia e gigantismo. Esta combinação de sinais foi descrita por Wiedeman em 1964 e Beckwith em 1969, em trabalhos independentes. (WIEDEMAN, 1964; THORBURN et al., 1970).

Exames histopatológicos demonstraram citomegalia em vários tecidos, o que pode estar diretamente associada a numerosas manifestações da SBW (MONCRIEFF et al., 1970; KOSSEFF et al., 1976).

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p. 147-
166, 2008.

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p. 147-
166, 2008.

A citomegalia das ilhotas de *Langerhans* poderia acarretar hiperfunção, com hipersecreção de insulina, resultando em hipoglicemia. A policitemia observada nesses pacientes pode ser uma manifestação secundária à hipoglicemia, a deficiência mental e os tremores também podem ser resultantes desta condição (DAMMACCO et al., 1975; KOSSEFF et al., 1976).

A macroglossia é um sinal clínico freqüente na maioria dos casos que contribui de certa forma para o desenvolvimento de outras anomalias como a fissura de palato, obstrução respiratória e dificuldades de deglutição (MORRETI-FERREIRA, 1995). Dentre as características craniofaciais, evidencia-se na SBW microcefalia com abaulamento da região occipital, hemangioma nas pálpebras e linha mediana da fronte, sutura metópica saliente e fontanela ampla (IRVING, 1967, 1970; BOSE et al., 1985; LITZ et al., 1988).

A deficiência mental de grau variável é freqüentemente descrita nesta síndrome, especialmente nos casos de microcefalia (COMBS et al., 1966), no entanto, alguns estudos relataram inteligência dentro dos padrões normais. A literatura consultada não enfoca os dados quanto ao desenvolvimento da linguagem destes indivíduos, ficando restrita aos dados de entrevista e *checklist*.

A Síndrome de Proteus é uma síndrome macrossômica e foi descrita por Wiedemann et al. (1983), tendo como uma das características mais evidentes, o crescimento excessivo de alguns dígitos das mãos ou pés, acompanhado de hemi-hipertrofia do(s) membro(s) afetado(s). Cohen (1993) caracterizou o fenótipo de indivíduos com SP apresentando deficiência mental em alguns casos, convulsões e malformações cerebrais. Pode-se incluir ainda, macrocefalia e outras anormalidades cranianas, tumores subcutâneos, hemangiomas, dolicocefalia e face longa. Optiz, Cohen e Gilbert-Barness (2000) descreveram indivíduos com SP com anomalias na retina, que incluíam organização difusa da retina com gliose nodular, anormalidades pigmentares, papiledema crônico e atrofia ótica. Descreveram também outros sinais clínicos como progressiva hiperostose do crânio, da mandíbula, da maxila e do canal auditivo, nevo epidérmico e deficiência mental. Como em outros quadros sindrômicos de macrossomia, a deficiência mental vem sendo descrita pela literatura de forma isolada, ou seja, sem conjugação com as possíveis alterações correlatas de linguagem e aprendizagem.

A Síndrome Bannayan-Rilley-Ruvalcalba foi descrita por Bannayan (1971) que descreveu uma associação de lipomatose, angiomatose e macrocefalia em uma menina, a qual desenvolveu com 1 ano de idade inúmeros lipo-linfangio-hemangiomas nas regiões da nuca e axilas. Nasceu macrossômica, vindo a falecer com 3 anos e meio após intervenção cirúrgica, de complicações pós-operatórias

de extirpação dos mesmos. Ruvulcaba et al. (1980) descreveram dois pacientes com macrocefalia, deficiência mental, macrossomia ao nascimento, aspecto similar a síndrome de Sotos, polipose intestinal e pigmentação atípica da glândula e do corpo do pênis.

Como parte das manifestações clínicas da SBRR encontramos macrocefalia, múltiplos lipomas, pólipos harmartomatosos intestinais, malformações vasculares e pigmentação da mácula do pênis (LON-GY et al., 1998 RUVULCABA et al. 1980). Os achados na literatura enfocados quanto ao espectro desenvolvimental de indivíduos com SBRR são pouco explorados, sendo que dados referentes à linguagem oral e escrita não são descritos, o que de certa forma pode comprometer a intervenção nas diversas áreas interdisciplinares, como fonoaudiologia, psicologia, terapia ocupacional. Na SBRR foram evidenciadas desordens alélicas no gene PTEN, locus do cromossomo 10q23.3 (WAITE; ENG, 2002; ENG, 2003). Estas mutações podem revelar a predisposição destes indivíduos para desenvolverem carcinomas.

A tabela 2 mostra os achados multisistêmicos das referidas macrossomias elaborado por Moretti-Ferreira.

Tabela 2 – Achados multisistêmicos das Síndromes Macrossômicas

CARACTERÍSTICAS	FREQUÊNCIA (%)			
	SS	SW	SBW	SP
CRESCIMENTO				
Peso aumentado ao nascimento	100,0	86,0	39,0	65,0
Crescimento excessivo	100,0	95,5	33,0	-
Maturação óssea acelerada	90,0	98,0	21,0	40,0
Assimetria membros	-	-	-	100,0
Mãos e pés grandes	88,0	-	-	-
CRÂNIO-FACIAIS				
Macrocrania	100,0	+	-	-
Macrocefalia / Microcefalia	-	+	14,0	38,0
Dolicocefalia	91,0	-	-	-
Frontal proeminente	93,0	95,0	-	-
Hipertelorismo ocular	91,5	100,0	-	-
Fissuras palpebrais c/ inclinação anti-mongolóide	81,5	+		
Macroglossia	-	-	82,0	-
Macrognatismo	80,5	-	-	-
Palato alto e ogival	96,5	-	-	-
Erupção dentária prematura	68,5	-	-	-
GERAL				
Onfalocele	-	-	75,0	-
Unhas displásicas; alargamento metafises dos ossos longos	-	85,0	-	-
Alterações de pele	-	92,0	-	
DESEMPENHO				
Atraso desenvolvimento	84,0	95,0	-	-
Controle motor fino prejudicado	98,5	-		

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p. 147-
166, 2008.

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p. 147-
166, 2008.

Observa-se que a macrossomia como sinal dentro do quadro das SM pode ser detectada ao nascimento e, logo na primeira infância pelo atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e atraso de linguagem, entre outros.

Em se tratando de desenvolvimento neuropsicomotor e de linguagem é extremamente importante o seguimento por equipe multidisciplinar para o estabelecimento do diagnóstico e de intervenções adequadas à sintomatologia do quadro quando presente, que pode ser evolutiva, bem como o manejo das contingências ambientais, por parte de pais e educadores, a fim de minimizar efeitos das tendências ou padrões biológicos e promover assim, a adaptação do indivíduo ao meio (GIACHETI et al., 1997).

Desta forma, o presente estudo teve por objetivo caracterizar o desempenho nos aspectos cognitivo, perceptivo-motor, comportamental e lingüístico de indivíduos com sinais clínicos indicativos de SM.

MATERIAL E MÉTODOS

Participantes

A amostra foi composta por nove indivíduos com sinais clínicos de macrossomia atendidos no Ambulatório de Fonogenética do HRAC-USP-Bauru e no SAG-UNESP-Botucatu, sendo dois do sexo masculino e sete do sexo feminino, com idade variando entre seis e 18 anos, cinco freqüentavam escola especial ou classe especial e quatro estavam na escola regular.

Dados antropométricos com respectivos percentis foram obtidos a partir da análise de prontuários, evidenciaram que três casos (n° 1, 2 e 8) embora não apresentassem ao nascimento macrossomia, no desenvolvimento posterior evidenciaram a presença desta, ou seja, percentil acima de 95 ou 97 conforme critérios dos estudos da literatura (MORRETI-FERREIRA, 1995; COHEN et al., 2002; SHUEY; JAMISON, 1996).

Além da ocorrência do excesso de crescimento e do atraso motor, a amostra foi caracterizada pela presença dos sinais clínicos: maturação óssea acelerada, mãos e pés grandes, macrocrania, dolicocefalia, frontal proeminente, hipertelorismo ocular, fissuras palpebrais com inclinação anti-monglóide e palato alto e ogival. Nenhum caso apresentou alterações citogenéticas.

Instrumentos

Foram utilizados os seguintes materiais:

a) Escala Wechsler de Inteligência para crianças e adultos, com adaptação e padronização brasileira (WECHESLER, 1991) constituída de duas escalas: Verbal, composta de cinco subtestes (Informação, Compreensão, Semelhanças, Aritmética e Números); Execução, com mais cinco subtestes (Completar Figuras, Arranjo de Figuras, Armar objetos, Cubos e Código). Os resultados são fornecidos na forma de QI.

b) Teste Gestáltico Visomotor de Bender (BENDER, 1938) um teste de percepção espacial e de coordenação neuromuscular com o propósito de indicar o grau de maturidade perceptivo-motor para diferentes faixas etárias e, que vem sendo utilizado em baterias neuropsicológicas uma vez que a execução satisfatória do mesmo depende da integridade de certas funções corticais (BENDER, 1956; BENTON, 1959; PENFIELD, 1959). A análise dos resultados foi realizada segundo a presença (+) ou ausência (-) de alterações conforme critérios propostos por Clawson (1980) para crianças acima de sete anos e por Santucci e Galifret-Granjon (ZAZZO, 1968), para crianças abaixo de sete anos.

c) Protocolo de avaliação de alterações comportamentais baseado nos critérios do DSM-IV (2000) para TDAH. Foi escolhido por mostrar alta consistência interna, validade para discriminar comportamento desatento e hiperativo e apresentar correlação significativa com outras escalas de atenção (GOMEZ et al., 1999). A análise comportamental foi feita conforme presença ou ausência das seguintes alterações: a) um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade, mais freqüente e grave do que aquele observado em indivíduos em nível equivalente de desenvolvimento; b) alguns sintomas presentes antes dos sete anos ou sua presença por alguns anos e outros nos últimos seis meses; c) algum prejuízo deve estar presente em pelo menos dois contextos; d) claras evidências de interferência no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional apropriado em termos evolutivos. Nas crianças menores, para as quais o diagnóstico de TDAH é mais reservado, o caso 8 obteve o diagnóstico a partir da avaliação neurológica em nosso ambulatório sendo indicado o uso de medicação e, os casos 8 e 9 foram avaliados pelo roteiro de investigação da atenção, de Toneloto (1994), para crianças entre seis anos e seis meses a sete anos.

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p. 147-
166, 2008.

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p. 147-
166, 2008.

Importante ressaltar que em crianças com deficiência mental, o diagnóstico de TDAH deve ser feito apenas se os sintomas de desatenção ou hiperatividade forem excessivos para a idade mental da criança. Da mesma forma, os sintomas não devem ocorrer exclusivamente durante o curso de Transtornos Invasivos do Desenvolvimento, Psicóticos ou outro transtorno mental.

d) Avaliação fonoaudiológica, por meio de avaliação clínica dos seguintes aspectos, habilidade comunicativa e linguagem oral e escrita. A avaliação de linguagem foi precedida da avaliação audiológica periférica (audiometria e imitanciometria) a fim de detectar alterações auditivas.

A utilização da Escala Wechsler de Inteligência juntamente com o teste Gestáltico Visomotor de Bender subsidiam a investigação das funções corticais superiores, ou seja, de distúrbios de linguagem, aritmética, praxias e memória (KAJIARA, 1993) e foram instrumentos úteis na caracterização cognitiva de indivíduos com quadros síndrômicos (ABRAMIDES et al., 1995; MISQUIATTI et al., 1998; ABRAMIDES, 2001) bem como para estabelecer a correlação entre alterações cranianas e encefálicas e achados neuropsicológicos nestes quadros (YACUBIAN-FERNANDES et al., 2001).

Procedimentos Estatísticos

Devido ao número de indivíduos da amostra, optou-se pela análise estatística descritiva dos resultados obtidos nas avaliações. A integração entre os achados da avaliação cognitiva, perceptivo-motora, comportamental com os achados fonoaudiológicos, referentes ao desempenho lingüístico, possibilitou a análise do funcionamento neuropsicológico dos indivíduos estudados.

Resultados

Os achados clínicos dos nove pacientes indicaram a compatibilidade com a SS.

A tabela 3 mostra a distribuição dos resultados obtidos no WISC-III ou WAIS nas escalas Verbal, Execução, Total na forma de QI com respectiva classificação e, no teste Bender quanto a presença (+) ou ausência (-) de alterações.

Tabela 3 – Distribuição do desempenho geral dos nove indivíduos com SM no WISC-III/WAIS no teste Bender quanto a presença (+) ou ausência (-) de alterações

Caso	QIV	QIE	QIT	Classificação	Bender
1	-	43	-	DI severa	+
2	-	49	-	DI severa	+
3	61	49	51	QIV- DI leve QIE – DI severa QIT- DI moderada	+
4	101	85	93	Média	-
5	50	45	50	QIV-DI moderada QIE-DI severa QIT- DI moderada	+
6	108	99	104	Média	+
*7	-	68	-	DI leve	+
8	-	53	-	DI moderada	+
9	75	71	71	Limítrofe	+

Legenda: QIV= quociente intelectual verbal; QIE= quociente intelectual de execução; QIT= quociente intelectual total; DI= deficiência intelectual; *7: discrepância intersubtestes.

A amostra obteve a seguinte classificação: 02 indivíduos apresentaram nível intelectual normal, 01 nível limítrofe e 06 com deficiência intelectual sendo o melhor desempenho do caso 6 e o pior do caso 2. Os casos 3, 5, 6 apresentaram melhor desempenho na escala verbal que na execução sendo a maior variação entre QIV e QIE foi encontrada no indivíduo 3. O desempenho viso-motor mostrou-se alterado em oito indivíduos.

A tabela 4 ilustra o desempenho nos subtestes do WISC-III e WAIS.

Tabela 4 – Distribuição do desempenho geral dos nove indivíduos nos subtestes do WISC-III/WAIS

Caso	Subtestes da Escala de Inteligência											
	Escala Verbal						Escala Execução					
	Inf	Sem	Arit	Voc	Comp	Dígitos	CF	Cd	AF	Cubos	AO	OS
1	-	-	-	-	-	-	2	0	0	0	3	/
2	-	-	-	-	-	-	4	4	0	0	5	0
3	1	5	1	6	6	4	3	1	1	3	5	2
4	11	13	9	11	13	12	9	11	8	10	7	/
5	1	1	1	5	2	5	1	1	1	1	1	1
6	13	10	11	11	12	9	9	10	11	8	11	9
7	-	-	-	-	-	-	11	1	3	8	4	4
8	-	-	-	-	-	-	4	3	1	4	4	0
9	7	8	5	7	3	3	6	6	5	6	6	5
Média							5,4	4,1	3,3	4,4	5,1	4,2

Legenda: Inf: informação; Sem: semelhança; Arit: aritmética; Voc: vocabulário; Comp: compreensão; CF: completar figuras; Cd: código; AF: arranjo de figuras; AO: armar objetos; PS: procura de símbolos; / : não aplicável à idade

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p.
7-26, 2008.

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p.
7-26, 2008.

Os resultados dos subtestes do WISC-III/WAIS mostrou que dos cinco casos nos quais foi aplicada a escala total, todos tiveram maior prejuízo do QIE; outros quatro apresentaram maior dificuldade na escala verbal não tendo condições tanto de compreensão quanto de emissão pela presença de fala ininteligível, ou mesmo a ausência de fala dificultando o julgamento do examinador.

A fim de compararmos os nossos achados aos da literatura consultada, nos propusemos a verificar os estudos multicêntricos no que se refere às habilidades intelectuais e que serão mostrados na tabela 5. Escolhemos a SS para análise devido ao maior número de estudos sistematizados e publicados. O estudo de Cole e Hughes (1994) não se encontra na mesma, uma vez que os autores não especificaram os procedimentos utilizados e os resultados individuais de seus 23 pacientes com SS que obtiveram QI entre 40 a 129 com média de 78. De qualquer forma, confirmaram a variabilidade de desempenho nesta população.

Tabela 5 – Estudos multicêntricos quanto as habilidades intelectuais na SS

Estudos	N (Idade/Anos)	Instrumentos	QI					
			< 70			>70		
			DMS	DMM	DML	70-79	80-89	>90
Jaeken et al, 1972	61(1-15)	Não especificado	0	22	15		24	
Bloom et al.,1983	10 (1-10)	WISC, SB, Cattell, Leiter, Bayley		0		1	3	6
Varley e Crnic, 1984	11 (5-13)	WISC, SB, Bayley	2	0	5	2	2	0
Wit et al., 1985	20(2-22)	Não especificado	0	7	11	2	0	0
Bale et al., 1985	3	WISC	0	1	0	1	0	1
Rutter e Cole, 1991	15 (5-14)	WPPSI,WISC	0	5	0	4	4	2
Battaglia e Ferrari,1993	35 (5-21)	WISC, WAIS	0	0	26	0	9	0
Finegan et al., 1994	27 (5-16)	WISC		6			21	
Tosi et al., 1995	5 (6-12)	WISC, Leiter	0	1	1	0	3	0
Mauceri et al.,2000	6 (2-12)	WISC, B-Lezine	2	2	1	1	0	0
Total	193			107			86	
Presente estudo	9 (6-18)	WISC-III, WAIS	2	3	1	1	0	2

Legenda: WISC: Escala Wechsler de Inteligência para Crianças; WAIS: Escala Wechsler de Inteligência para Adultos; SB: Teste de Inteligência Stanford-Binet; BL: Escala Brunet-Lèzine de comportamento. DMS: Deficiência Mental Severa; DMM: Deficiência Mental Moderada; DML Deficiência Mental Leve.

Observamos que a totalidade dos estudos multicêntricos para esta população mostrou desempenho intelectual dentro dos padrões normais em 44,55% dos casos e deficiência em 55,44% e o presente estudo obteve, correspondentemente, 33,33% e 66,66%.

Os achados referentes à avaliação de comportamento encontram-se na Tabela 6, com as respectivas pontuações, nos itens referentes aos comportamentos de Desatenção, Hiperatividade e Impulsividade.

Tabela 6 – Descrição dos achados quanto a presença de sintomas de desatenção e/ou de hiperatividade-impulsividade por meio dos critérios do DSM-IV.

Caso	Nº de sintomas observados			Diagnóstico
	Desatenção	Hiperatividade	Impulsividade	
1	5	3	1	TDAH-TD
2	6	3	2	TDAH-TD
3	8	5	3	TDAH-TC
4	0	0	0	Sem alterações
5	7	0	1	TDAH-TD
6	2	1	0	Desatenção
7	3	0	0	Desatenção
8	8	5	3	TDAH-TC
9	6	2	0	TDAH-TD

Legenda: TDAH-TD Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, tipo combinado; TDAH-TD Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, tipo predominantemente desatento.

A tabela 6 mostra que seis indivíduos apresentaram manifestações compatíveis com TDAH, sendo quatro casos do tipo predominantemente desatento e dois do tipo combinado. Outras alterações de comportamento referidas pelos pais com maior frequência foram ansiedade e agressividade.

Os achados comportamentais na SS, da literatura compilada encontram-se na tabela 7.

Tabela 7 – Estudos multicêntricos quanto aos aspectos comportamentais na SS

Estudos	N (Idade/Anos)	Instrumentos	Alterações Comportamento
			Nº de casos com Desatenção e Hiperatividade (DH) + Outras
Varley e Crnic, 1984	11(5-13)	ARCBP	9 DH + enurese, labilidade humor dificuldade funcionamento social achados autísticos isolados
Morrow, 1990	1	Não especificado	1 quadro autístico
Rutter e Cole, 1991	15 (5-14)	A2 Questionaire	12 TDADH + alimentação, sono, isolamento social, achados autísticos isolados
Battaglia e Ferrari, 1993	35 (5-21)	Escala Nihira Rorschach, Düss	9: 6 distúrbio relacional 3 psicose precoce
Finegan et al., 1994	27 (5-16)	Não referido	10 TDADH + irritabilidade e estereotipia achados autísticos isolados
Tosi, Maestro e Marchesi, 1995	5 (6-12)	Registro em vídeo relação pais-filho	3 distúrbio leve (imaturidade, neurose depressiva); 2 moderado (estrutura desarmônica, personalidade borderline)
Mauceri et al., 2000	6 (2-12)	Não especificado	3: agressividade (1 com piromania)
Sarimski, 2003	27(6-15)	HKI, CBQS, NCBRF	27: ansiedade, problemas contato social, com apenas 5 casos hiperatividade
Total de casos	127		36 TDAH/DH
Presente estudo	9		6 TDAH

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p.
7-26, 2008.

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p. 147-
166, 2008.

A análise dos estudos multicêntricos revelou alterações quanto ao comportamento de atenção e/ou hiperatividade e, outras alterações, principalmente, ansiedade e problemas de contato social.

A tabela 8 mostra os resultados da avaliação fonoaudiológica e respectivo diagnóstico para as manifestações encontradas.

Tabela 8 – Resultados dos achados da avaliação fonoaudiológica nos indivíduos com SM.

Caso	Audição	Diagnóstico Fonoaudiológico
01	Normal	Distúrbio de Linguagem
02	Normal	Distúrbio de Linguagem
03	Perda neurosensorial unilateral leve	Distúrbio de Aprendizagem
04	Normal	Normal
05	Normal	Distúrbio de Aprendizagem
06	Normal	Normal
07	Normal	Distúrbio de Aprendizagem Desvio Fonológico Apraxia de fala Hiperlexia
08	Normal	Distúrbio de Linguagem
09	Normal	Distúrbio de Linguagem

O resultado da avaliação e diagnóstico fonoaudiológico mostrou que o distúrbio de linguagem ou de aprendizagem em sete indivíduos. Um dos indivíduos avaliados (caso 6) não apresentava alterações relacionadas à linguagem oral e escrita, no entanto, apresentou alterações no processamento das informações auditivas e visuais, ou seja, nos processos perceptivos, mas sem caracterizar quadro de distúrbio fonoaudiológico específico. Os achados evidenciaram o predomínio do recurso oral em cinco casos (3, 4, 5, 6 e 9), recurso gestual em três (casos 1, 2 e 8) e o caso 7 alternou os dois recursos comunicativos com diagnóstico de distúrbio de linguagem associado à apraxia de fala e hiperlexia.

A integração dos achados revelou que, em relação à linguagem oral, 78% dos indivíduos avaliados apresentaram desempenho não compatível com a idade quanto aos aspectos sintáticos, semânticos e pragmáticos da linguagem assim como o fonológico em 67%.

Discussão

Nosso estudo evidenciou atraso nos marcos iniciais do desenvolvimento motor, deficiência intelectual e distúrbio de linguagem/aprendizagem em mais de 2/3 da amostra, compatíveis com a maioria dos achados da literatura (JAEKEN et al., 1972; VARLEY; CRNIC,

1984; WIT et al., 1985; MOURIDSEN; HANSEN, 2002; BATTAGLIA; FERRARI, 1993). Uma das grandes dificuldades na determinação da ocorrência destes distúrbios nas síndromes macrossômicas se deve às diferenças metodológicas e casuísticas reduzidas ou relato de caso.

A coexistência de padrões desiguais de habilidades cognitivas e de linguagem pôde ser analisada nos casos 4 e 6, uma vez que tendo manifestado as alterações de linguagem receberam intervenções precocemente. O mesmo se aplica ao caso 9 com distúrbio de linguagem e nível intelectual limítrofe, que apresenta maior prejuízo das habilidades de natureza verbal-auditiva envolvidas no raciocínio aritmético, na memória de trabalho e na compreensão. A discrepância intersubtestes no caso 7 sendo seu resultado final considerado com reservas se considerarmos que foi uma das crianças com maior número de alterações incluindo contato social.

A relação entre QI e linguagem é extremamente importante sendo que, na ocorrência de deficiência intelectual é previsível a ocorrência do distúrbio de linguagem. Entretanto, este estudo apontou que mesmo na presença de normalidade no desempenho cognitivo alterações de linguagem podem ser encontradas (caso 9; casos 4 e 6 com história pregressa de distúrbio de linguagem e intervenção fonoaudiológica precoce). Podemos concluir que as alterações de linguagem estiveram presentes no decorrer da vida destes indivíduos, e relacionadas não somente ao desempenho cognitivo, mas processos perceptivos e atencionais como foram evidenciados.

A constatação de TDAH, em 2/3 da amostra, corrobora os achados da literatura (VARLEY; CRNIC, 1984; RUTTER; COLE, 1991). No entanto, Sarimski (2003) apontou justamente o contrário, ou seja, frequência menor de TDAH, em torno de 18%, no grupo composto por indivíduos com SS e deficiência intelectual quando comparado ao grupo controle formado por indivíduos não sindrômicos com deficiência intelectual. Os sintomas de desatenção são comuns entre crianças com baixo QI colocadas em contextos escolares, em desacordo com sua capacidade intelectual sendo que, o diagnóstico adicional de TDAH pode ser feito apenas se os sintomas forem excessivos para a idade mental, e este foi um critério considerado em nosso estudo.

Importante salientar o papel das avaliações clínicas por equipe multidisciplinar na caracterização do acometimento neuropsicológico difuso, na maioria dos casos, englobando processos atencionais, linguagem (aspectos sintáticos, semânticos, fonológicos e pragmáticos), memória visual e auditiva, praxia viso-construtiva bem como acentuado comprometimento da habilidade visual (gnosia e praxia visual) referente a capacidade de compreender o significado das situações apresentadas de forma não verbal. A alteração da coordenação

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p. 147-
166, 2008.

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p. 147-
166, 2008.

nação motora fina em oito dos casos a despeito do nível cognitivo evidencia a persistência desta alteração como sinal de comprometimento neurológico.

Os indivíduos do presente estudo apresentaram sinais sugestivos de SS e manifestações englobando alterações cognitiva, perceptivo-motora, lingüísticas e de comportamento compatíveis com os achados da literatura. Entretanto, o espectro da SS não está totalmente definido e o estabelecimento do diagnóstico desta condição só ocorre pela associação dos sinais e sintomas clínicos e neuroimagem, confirmados pela análise molecular.

A avaliação por estudos moleculares é necessária para entender o perfil das diferentes mutações ou deleções dentro das manifestações clínicas e só então serem estabelecidas as correlações fenótipo-função com maior precisão. A evolução do conhecimento da biologia molecular associada aos exames de imagem tem propiciado grande avanço na compreensão das síndromes de etiologia pouco definidas (SOTO-ARES et al., 2003).

Da mesma forma que a caracterização das alterações específicas do processamento de informações pode ter papel importante na orientação da investigação genética molecular (BISHOP, 2002). Sendo assim, concluímos que, a avaliação clínica nos permite delinear a intervenção para as funções mais acometidas o mais precocemente possível bem como estudos pontuais e longitudinais para o entendimento das macrossomias.

REFERÊNCIAS

ABRAMIDES, D. V. M. et al. Agenesia de corpo caloso: o desafio cognitivo prévio à avaliação fonoaudiológica. *Temas Desenvoly*, 5,18-2, 1995.

ABRAMIDES, D. V. M. Avaliação psicológica de pacientes com sinais clínicos da síndrome Velocardiofacial. *Tese (Mestrado em Ciências, área de concentração Distúrbios da Comunicação Humana)*, Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, Bauru, 2001 120p.

BALL, L.J. et.al. Speech-language characteristics of children with Sotos syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005, Aug, 1:36(4):363-367.

BANNAYAN, G. A Lipomatosis, angiomatosis, and macrencephalia. A previously undescribed congenital syndrome. *Arch Pathol*. 1971 Jul;92(1):1-5.

BATTAGLIA, A., FERRARI, A. R. Profili cognitivi e psicologici nelle sindromi dismorfiche. *Pediatr. Med. Child.*, v.15, p. 23-5, 1993.

BATTAGLIA, A. Genetics of Mental Retardation. *Am J Med Genet*, v.117c, p.1-2, 2003.

BECKWITH, J. B. Macroglossia, omphalocele, adrenal cytomegaly, gigantism, and hyperplastic visceromegaly. *Birth Defects Orig Ser*, v.2, p. 188-196, 1969.

BENDER, L. A visual motor Gestalt test and its clinical use. New York: *American Orthopsychiatric Association*, 1938.

_____. Psychopathology of children with organic brain disorders. *Springfield*: Charles C. Thomas, 1956.

BENTON, A. L. Right-left discrimination and finger localization. *New York: Harper Bros.*, 1959.

BISHOP, D.V.M. The role of genes in the etiology of specific language impairment. *Journal of Communication Disorders*, v.35, p. 331-28, 2002.

BLOOM, A. S. et al. Cognition in cerebral gigantism, are the estimates of mental retardation too high? *J. Devel. Behav. Pediat.*, v.4, p.250-2, 1993.

BOSE et al. Wiedemann-Beckwith syndrome in one of monozygotic twins. *Arch. Dis. Child.*, v. 60, p.1191-1192, 1985.

CLAWSON, A. *Bender Infantil: manual do diagnóstico clínico*. 6ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1980.

COHEN, M. M. Overgrowth syndromes. Em: El Shafil, M.; Klippel, C. H. *Associated Congenital Malformations*. Baltimore: Williams & Williams, p. 71-104, 1981.

_____. The large-for-gestation age infant in dismorphic perspective. In: Wiley e cols. *Clinical genetics: problems in Diagnosis and Counseling*. New York: Academic Press, p.153-159, 1982 .

_____. Further diagnostic thoughts about the Elephant Man. *Am J Med Gene.*, v.29, p.777-782, 1988.

_____. Proteus syndrome: clinical evidence for somatic mosaicism and selective review. *AM J Med Genet*, v. 47, p.645-652, 1993.

_____. Perspectives on overgrowth syndromes. *Am. J. Med. Genet.*, 79, 234-7, 1998.

_____. Mental deficiency, alterations in performance, and CNS abnormalities in overgrowth syndromes. *Am J Med Genet*, v. 117c, p. 49-56, 2003.

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p. 147-
166, 2008.

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p. 147-
166, 2008.

_____. Proteus Syndrome: Misdiagnosis with *PTEN* mutations. *Am J Med Genet*, v. 112a, p.323-324, 2003.

COHEN, M. M.; NERI, G.; WEKSBERG, R. *Overgrowth syndromes*. New York, University Press, 2002.

_____. et al. *Overgrowth syndromes*. New York, University Press, 2002.

COLE, T. R. P.; HUDGES, H.E. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet*, v.31, p.20-32, 1994.

COMBS, M. J.; GREENT, J. A.; BRANDT, I. K. New syndrome of neonatal hypoglycemia. *New Eng J Med.*, v.275, p. 236-243, 1966.

DAMMACCO F.; CARNEVALE, F.; ALBRIZIO, M. Nesidioblastosis in Beckwith syndrome. *J Pediatr*, v.86, p. 647-648, 1975.

DOUGLAS, J. et al. NSD1 mutations are the major cause of sotos síndrome and occur in some cases of Weaver síndrome but are rare in other overgrowth phenotypes. *Am J Hum Gent*, v.72, p. 132-143, 2003.

DSM-IV- *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. Trad. Dayse Batista;- 4ª ed.- Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000.

ENG, C. *PTEN*: one gene, many syndromes. *Hum Muta.*, v.22, p.183-198. 2003.

GEMME G, BONIOLI E, RUFFA G, LAGORIO V. The Weaver-Smith syndrome. *J.Pediatr.* 1980 Dec;97(6):962-964.

GIACHETI, C. M. et al. A fonoaudiologia em genética clínica. Em: Lagrota, M.G.M., César, C. P. H. *A fonoaudiologia nas instituições*. São Paulo, Lovise, 1997.

GOMEZ, R.; HARVEY, J.; QUICK, C.; SHARER, I.; HARRIS, G. DSM-V AD/HD: Confirmatory factor models, prevalence, and gender and age differences based on parent and teacher ratings of australian primary school children. *J Child Psychiat*, v. 40, p. 265-274,1999.

HUANG , N. et al. Two distinct nuclear receptor interaction domains in NSD1, a novel SET protein that exhibits characteristics of both corepressors and coactivators. *Embo J*, v.17, p.3398-3412, 1998.

IRVING, I. M. Exomphalos with macroglossia: a study of eleven cases. *J. Pediat. Surg.* v. 2, p. 499-507, 1967.

_____. The 'E.M.G.' syndrome (exomphalos, macroglossia, gigantism). *Prog. Pediat. Surg.*, v.1, p.1-16, 1970.

JAEKEN, J. Et al. Cerebral gigantism syndrome: a report of four cases and review of the literature. *Zeitschrift Kinderheilkunde*, v.112, p.332-46, 1972.

KAJIARA, O. T. *Referências teóricas para a investigação neuropsicológica através da Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)*. Tese (Mestrado em Psicologia), Instituto de Psicologia, Universidade São Paulo, SP, 1993. 182p.

KOSSEFF, A. L., et al. The Wiedemann-Beckwith syndrome. *Europ J Pediatr*, v.123, p. 139-166, 1976.

KUROTAKI, N. et al. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. *Nature Genetcs*, April 30 (4), 356-6, 2002.

LITZ, C. E. et al. Absence of detectable chromosomal and molecular abnormalities in monozygotic twins discordant for the Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Gene.*, v.30, p.821-833, 1988.

LONGY M., COULON V., LARREGUE M., et al. Mutations of PTEN in patients with Bannayan-Riley-Ruvalcaba phenotype. *J Med Genet*.1998 Nov; 35 (11): 886-889.

LUBCHENCO, L. O. Determinação do peso e idade gestacional. Em G. Avery (Org.), *Neonatologia*, p.207-27, tradução S. Schawartzman. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 1984

MAJEWSKI, F et al. The Weaver syndrome: a rare type of primordial overgrowth. *Eur J Pediatr*, v. 137, p. 277-282, 1981.

MEINECKE P., SCHAEFER E.; ENGELBRECHT R. The Weaver syndrome in a girl. *Eur J Pediatr*. v. 141, p. 58-59, 1983.

MISQUIATTI A.R.N., et al. A speech/language findings in patients with Apert, Crouzon and Pfeiffer syndromes. *Braz J Dysmorphol, Speech Hear Dis*, v.1, p 29-35, 1998.

MORETTI-FERREIRA, D. *Macrossomias na infância: estudo genético-clínico de 32 portadores de macrossomia associada a síndromes dismórficas*. Tese (Doutorado em Ciências), Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1995. 117 p.

MORETTI-FERREIRA, D. *A criança macrossômica: estudo genético-clínico de síndromes com crescimento acelerado*. 1988. Dissertação (mestrado) - Universidade de São Paulo, São Paulo.

MONCRIEFF M.W.; MANN J.R.; GOLDSMITH A.R.; CHANCE G.W. Macroglossia, abnormal umbilicus and hypoglucaemia (Beckwith's syndrome). *Postgrad Med J*. 1970 Mar; 46(533): 162-166.

MOURIDSEN, S. E., HANSEN, M. B. Neuropsychiatrics aspects of Sotos syndrome: A review and two cases illustrations. *Eur Child Adolesc Psychiatry* Feb. 11(1):43-8, 2002.

OPITZ, J. M.; WEAVER, D. W.; REYNOLDS, J. F., JR. The syndromes of Sotos and Weaver: reports and review. *Am J Med Genet*. v. 79, p. 294-304, 1998.

OPITZ, J. M.; COHEN, M. M., JR.; GILBERT-BARNES, E. Multiple meningiomas, craniofacial hyperostosis and retinal abnormalities in Proteus syndrome. *Am J Med Genet.*, v.93, p. 234-240, 2000.

ABRAMIDES, Dagma Venturini Marques, et al. Macrossomia e habilidades neuropsicolinguísticas. *Salusvita*, Bauru, v. 27, n. 2, p. 147-166, 2008.

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p. 147-
166, 2008.

PENFIELD, W., ROBERTS, L. *Speech and brain mechanisms*. Princeton: Princeton University, 1959.

RUGGIERI, V. L.; ARBERAS, C. L. Behavioural phenotypes. Biologically determined neuropsychological patterns. *Rev. Neurol.*, v. 37, p. 239-53, 2003.

RUTTER, S. C.; COLE, T. R. P. Psychological characteristics of Sotos syndrome. *DevMed Child Neurol*, v.7, p. 226-9, 1991.

RUVULCABA R.H.; MYHRE S., SMITH D.M. Sotos syndrome with intestinal polyposis and pigmentary changes of the genitalia. *Clin Genet*. 1980 Dec; 18(6): 413-416.

SARIMSKI K. Behavioural and emotional characteristics in children with Sotos syndrome and learning disabilities. *Dev Med Child Neurol.*, v.45, p.172-178, 2003.

SHUEY , E. M. et al. Sotos Syndrome. *Language- Speech and Hearing - Services in Schools*, v. 27, n. 1, p. 91-3, 1996.

SOTO-ARES et al. MRI in children with mental retardation. *Pediatr Radiol.*, v.33, p.334-45, 2003.

SOTOS, J. F. et al. Cerebral gigantism in childhood: A syndrome of excessively rapid growth with acromegalic features and a nonprogressive neurologic disorder. *N Engl J Med.*, v. 271, p. 109-16, 1964.

THORBURN, M. J. et al. Exomphalos-macroglossia-gigantism syndrome in Jamaican infants. *Am J Dis Child*, v. 119, p.316-321, 1970.

TONELOTO, J. M. F. *Atenção e desempenho escolar: uma proposta de avaliação interdisciplinar com crianças de 1ª série*. 1994. Tese (Mestrado), UNICAMP, Campinas, São Paulo, 1994.

VARLEY, C.K.; CRNIC, K. Emotional, behavioural and cognitive status of children with cerebral gigantism. *J Dev Behav Pediat*, v. 5, p.132-44, 1984.

VEIGAS, D.; MORAES, V.R. *Neonatologia para o estudante de pediatria e de enfermagem pediátrica*. São Paulo: Atheneu, 1996.

WAITE K.A.; ENG C. Epub 2002 Mar 1 Protean PTEN: form and function. *Am J Hum Genet*, 2002 Apr;70(4):829-44.

WEAVER, D. D. et al. A new overgrowth syndrome with accelerated skeletal maturation, unusual facies, and camptodactyly. *J Pediat.*, v.84, p. 547-552, 1974.

WECHSLER, D. *Escala de inteligência Wechsler para crianças: manual*. David Wechsler., 1991 3ª ed.; Adaptação e Padronização Brasileira 1ª ed. ; Vera Lúcia Marques de Figueiredo- São Paulo- São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.

_____. *WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale*, manual. New York: Psychological Corporation, 1981.

WIEDEMANN, H. R. Complexe malformatif familial avec hernie ombilicale et macroglossie--un 'syndrome nouveau'? *J Genet Hum.*, v.13, p.223-232, 1964.

WIEDEMANN, H. R., et al. The Proteus syndrome: partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. *Europ J Pediatr.*, v.140, p. 5-12, 1983.

WIT, J. M. et al. Cerebral gigantism (Sotos syndrome). Compiled data of 22 cases. *Eur J Pediatr*, v.144, p. 131-40, 1985.

YACUBIAN-FERNANDES, A. et al. Avaliação comparativa das alterações cranianas e encefálicas em pacientes com síndrome de Apert submetidos a cirurgia craniana. Em: Tognola W. A.; Reimão, R.; Liso, E. editores. *Tópicos selecionados de Neurologia*, Associação Paulista de Medicina, São Paulo, 2001.

ABRAMIDES,
Dagma Venturini
Marques, et al.
Macrossomia
e habilidades
neuropsicolin-
güísticas.
Salusvita, Bauru,
v. 27, n. 2, p. 147-
166, 2008.